

⑤

Abstract

FOR DETAILS. <<<

=> S JP 2001114736/PN

L1 1 JP 2001114736/PN  
(JP2001114736/PN)

=> D full

L1 ANSWER 1 OF 1 WPIDS COPYRIGHT 2005 THE THOMSON CORP on STN

AN 2001-421075 [45] WPIDS

DNC C2001-127742

TI New 2-aminopropanol derivatives having beta3-adrenaline receptor stimulating activity, useful for treating e.g. obesity, hyperglycemia, pollakisuria, urinary incontinence, depression and gallstone.

DC B05

PA (KISP) KISSEI YAKUHI KOGYO KK

CYC 1

PI JP 2001114736 A 20010424 (200145)\* 12 C07C229-34 <--

ADT JP 2001114736 A JP 1999-297318 19991019

PRAI JP 1999-297318 19991019

IC ICM C07C229-34

ICS A61K031-195; A61K031-216; A61P001-00; A61P003-04; A61P003-10;  
A61P013-00; A61P043-00

AB JP2001114736 A UPAB: 20010813

NOVELTY - 2-Aminopropanol derivatives (I) and their salts are new.

DETAILED DESCRIPTION - 2-Aminopropanol derivative of formula (I) or and their salts are new.

R1 = H or lower alkyl;

R2 = H or halogen;

A = a single bond, lower alkylene or CH=CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>

n = 0-4

asterisk = asymmetric carbon atom whose relative configuration with asterisk is erythro and the composition takes a single absolute configuration or a mixture of them.

INDEPENDENT CLAIMS are also included for the following:

(i) medical composition containing (I) or 2-aminopropanol derivatives of formula (II);

(ii) beta 3 adrenaline receptor stimulation agent containing (I) or (II) as active ingredient.

ACTIVITY - Anorectic; antidepressant; urothatic; antidiabetic; litholytic; hepatotropic.

USE - (I) and (II) are for prevention and treatment of obesity, hyperglycemia, diseases related to progress of movement of intestine,

pollakisuria, urinary incontinence, depression, gallstone, etc.

ADVANTAGE - (I) and (II) have excellent beta 3-adrenaline receptor stimulating activity.

Dwg.0/0

TECH JP 2001114736 AUPTX: 20010813

TECHNOLOGY FOCUS - PHARMACEUTICALS - Preferred Compounds: (I) are preferably of formula (I').

FS CPI

FA AB; GI; DCN

MC CPI: B10-B03; B14-E10; B14-E12; B14-J01A1; B14-N07; B14-S04

(19) 日本国特許庁 (J P)

## (12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2001-114736

(P2001-114736A)

(43) 公開日 平成13年4月24日 (2001. 4. 24)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テーマコード <sup>*</sup> (参考)
C 0 7 C 229/34		C 0 7 C 229/34	4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/195		A 6 1 K 31/195	4 H 0 0 6
	31/216	31/216	
A 6 1 P 1/00		A 6 1 P 1/00	
	3/04	3/04	

審査請求 未請求 請求項の数 5 O L (全 12 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平11-297318

(22) 出願日 平成11年10月19日 (1999. 10. 19)

(71) 出願人 000104560

キッセイ薬品工業株式会社

長野県松本市芳野19番48号

(72) 発明者 玉井 哲郎

長野県南安曇郡三郷村大字明盛2381-9

(72) 発明者 田中 信之

長野県南安曇郡豊科町大字商家3710-50

(72) 発明者 村仲 秀幸

長野県南安曇郡豊科町大字南穂高148-1

ラスカサス安曇野305

(72) 発明者 鎌田 晃爾

長野県松本市大字島内4363-1 フレグラン

スメロディーA101

最終頁に続く

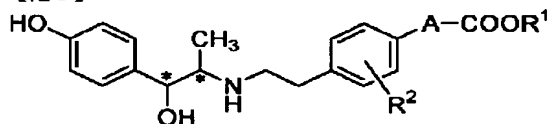
(54) 【発明の名称】 2-アミノプロパノール誘導体

(57) 【要約】

【課題】優れたβ<sub>3</sub>-アドレナリン受容体刺激作用を有し、肥満症、高血糖症、腸管運動亢進に起因する疾患、頻尿、尿失禁、うつ病、胆石または胆道運動亢進に起因する疾患の予防または治療剤として有用な新規化合物を提供する。

【解決手段】一般式

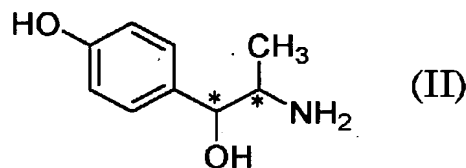
【化1】



(I)

【式中のR¹はH、アルキル基、R²はH、ハロゲン原子、Aは単結合、アルキレン基、-CH=CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- (式中のnは0~4の整数)、\*が付された2つの炭素原子はその立体配置がエリトロである】で表される2-アミノプロパノール誘導体またはその薬理的に許容される塩。式

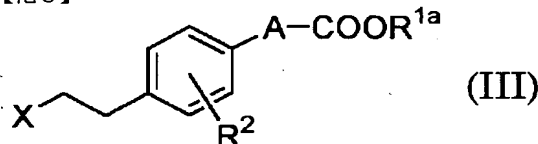
【化2】



(II)

の化合物を、一般式

【化3】

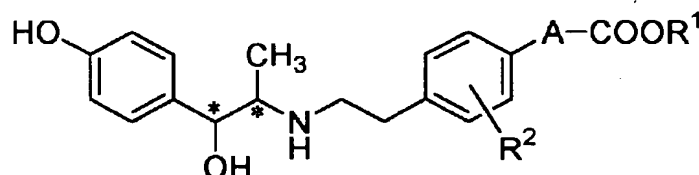


(III)

(式中のR¹ᵃはアルキル基、Xは脱離基)の化合物でアルキル化し、必要に応じ加水分解して製造する。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】一般式



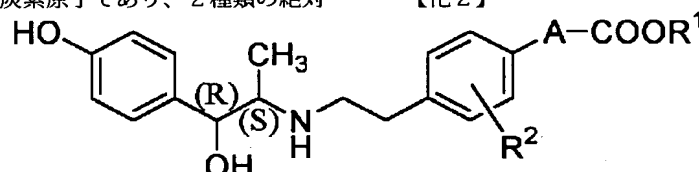
【式中のR<sup>1</sup>は水素原子または低級アルキル基であり、R<sup>2</sup>は水素原子またはハロゲン原子であり、Aは単結合、低級アルキレン基または一般式-CH=CH-(C

## 【化1】

立体配置のうち、いずれか一方の単一異性体またはそれらの任意の比率の混合物である】で表される2-アミノプロパノール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

## 【請求項2】一般式

## 【化2】



【式中のR<sup>1</sup>は水素原子または低級アルキル基であり、R<sup>2</sup>は水素原子またはハロゲン原子であり、Aは単結合、低級アルキレン基または一般式-CH=CH-(C

【請求項5】請求項1または2記載の2-アミノプロパノール誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する、肥満症、高血糖症、腸管運動亢進に起因する疾患、頻尿、尿失禁、うつ病、胆石または胆道運動亢進に起因する疾患の予防または治療剤。

## 【発明の詳細な説明】

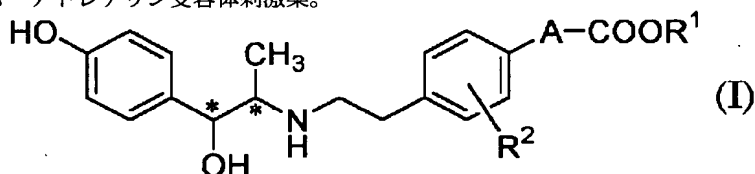
## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は医薬品として有用である新規な2-アミノプロパノール誘導体に関するものである。

【0002】更に詳しく述べれば、本発明はβ<sub>3</sub>-アドレナリン受容体刺激作用を有する、一般式

## 【0003】

## 【化3】



【0004】【式中のR<sup>1</sup>は水素原子または低級アルキル基であり、R<sup>2</sup>は水素原子またはハロゲン原子であり、Aは単結合、低級アルキレン基または一般式-CH=CH-(C

β<sub>1</sub>、β<sub>2</sub>およびβ<sub>3</sub>として分類される3種類のサブタイプが存在し、それらは特定の臓器に分布し、特有の機能を有することが知られている。

【0006】例えば、β<sub>1</sub>-アドレナリン受容体は主に心臓に存在し、当該受容体を介する刺激は心拍数の増加、心収縮力の増強を引き起こす。β<sub>2</sub>-アドレナリン受容体は主に血管、気管支及び子宮の平滑筋に存在し、当該受容体を介する刺激はそれぞれ血管および気管支の拡張および子宮収縮の抑制をもたらす。また、β<sub>3</sub>-アドレナリン受容体は主に脂肪細胞、胆嚢および腸管に存在し、その他に脳、肝臓、前立腺、胃等にも存在することが知られており、当該受容体を介する刺激により脂肪

## 【0005】

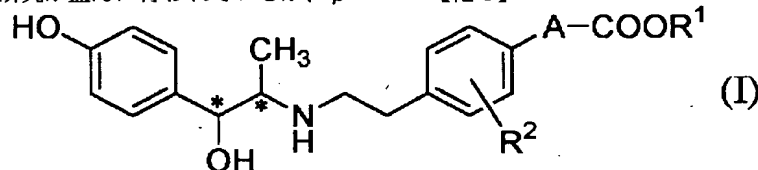
【従来の技術】交感神経のβ-アドレナリン受容体には

分解の亢進、腸管運動の抑制、グルコースの取り込み促進作用、抗うつ作用等が引き起こされることが報告されている (Drugs of the Future, 18巻, 6号, 529~549ページ (1993年)、Molecular Brain Research, 29巻, 369~375ページ (1995年)、European Journal of Pharmacology, 289巻, 223~228ページ (1995年)、Pharmacology, 51巻, 288~297ページ (1995年))。

【0007】また、最近、ヒト膀胱にも主として $\beta_3$ -アドレナリン受容体が存在し、 $\beta_3$ -アドレナリン受容体刺激薬によりヒトの膀胱が弛緩することが報告されている (日本泌尿器科学会雑誌, 88巻, 2号, 183ページ (1997年)、NEUROUROLOGY AND URODYNAMICS, 16巻, 5号, 363~365ページ (1997年))。

【0008】これまでに多くの $\beta_1$ -アドレナリン受容体刺激薬および $\beta_2$ -アドレナリン受容体刺激薬が開発されており、強心剤、気管支拡張剤および切迫流・早産防止剤等として医療に供されている。

【0009】一方、 $\beta_3$ -アドレナリン受容体刺激薬は、肥満症、高血糖症、腸管運動亢進に起因する疾患、頻尿、尿失禁、うつ病、胆石または胆道運動亢進に起因する疾患等の予防または治療剤としての有用性が見出されており、現在、優れた $\beta_3$ -アドレナリン受容体刺激薬の開発に向けて研究が盛んに行われているが、 $\beta$



【0015】(式中の $R^1$ 、 $R^2$ 、Aおよび\*が付された2つ炭素原子は前記と同じ意味をもつ)で表される2-アミノプロパノール誘導体またはその薬理学的に許容される塩に関するものである。

【0016】本発明の前記一般式(I)で表される化合物において、低級アルキル基とはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、sec-ペンチル基、tert-ペンチル基、ヘキシル基等の直鎖状または枝分かれ状の炭素数1~6のアルキル基をいい、低級アルキレン基とはメチレン基、エチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基等の炭素数1~6のアルキレン基をいい、ハロゲン原子とはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、よう素原子をいう。

【0017】本発明の前記一般式(I)で表される2-アミノプロパノール誘導体は以下の方法により製造することができる。例えば、一般式

$\beta_3$ -アドレナリン受容体刺激薬は上市されるには至っていない (Drugs of the Future, 18巻, 6号, 529~549ページ (1993年)、European Journal of Pharmacology, 219巻, 193~201ページ (1992年)等)。

【0010】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、医薬品として有用である新規な $\beta_3$ -アドレナリン受容体刺激薬を提供することである。

【0011】好ましくは、 $\beta_1$ または $\beta_2$ -アドレナリン受容体刺激作用に比し、強力な $\beta_3$ -アドレナリン受容体刺激作用を有することにより、 $\beta_1$ または $\beta_2$ -アドレナリン受容体刺激作用に起因する、例えば、心悸亢進、手指の振戦等の副作用が減弱された選択的 $\beta_3$ -アドレナリン受容体刺激薬を提供することである。

【0012】

【発明の実施の形態】本発明者らは、上記の課題を解決すべく鋭意研究したところ、ある種の2-アミノプロパノール誘導体およびその薬理学的に許容される塩が優れた $\beta_3$ -アドレナリン受容体刺激作用を有することを見出し、本発明を成すに至った。

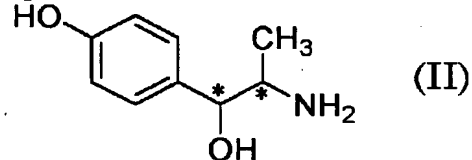
【0013】即ち、本発明は優れた $\beta_3$ -アドレナリン受容体刺激作用を有する、一般式

【0014】

【化4】

【0018】

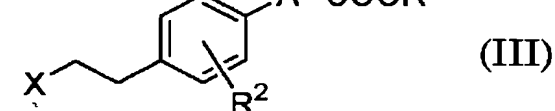
【化5】



【0019】(式中の\*が付された2つ炭素原子は前記と同じ意味をもつ)で表されるアミン化合物を、一般式

【0020】

【化6】



【0021】(式中の $R^{1a}$ は低級アルキル基であり、Xは脱離基であり、 $R^2$ およびAは前記と同じ意味をも

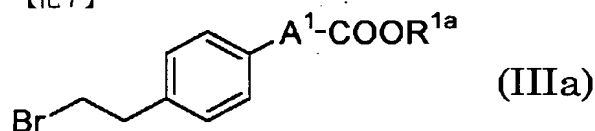
つ)で表されるアルキル化剤を用いてN, N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下または非存在下にN, N-ジメチルホルムアミド等の不活性溶媒中でアルキル化し、所望により常法に従いエステル基を加水分解することにより製造することができる。

【0022】前記製造方法において出発原料として用いられる前記一般式(II)で表されるアミン化合物は、市販品として入手するか、市販のエナンチオマー混合物を常法に従い光学分割するか、文献記載の方法等により製造することができる(例えば、J. Med. Chem., 20巻, 7号, 978~981ページ(1977年))。

【0023】前記製造方法において出発原料として用いられる前記一般式(III)で表される化合物は文献記載の方法またはそれと類似の方法等により製造することができる。例えば、前記一般式(III)で表される化合物のうち、一般式

【0024】

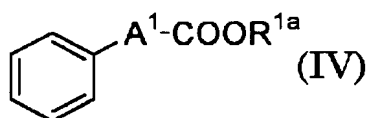
【化7】



【0025】(式中のA<sup>1</sup>は低級アルキレン基であり、R<sup>1a</sup>は前記と同じ意味をもつ)で表される化合物は、一般式

【0026】

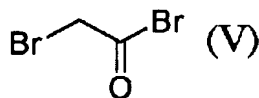
【化8】



【0027】(式中のA<sup>1</sup>およびR<sup>1a</sup>は前記と同じ意味をもつ)で表される化合物を、式

【0028】

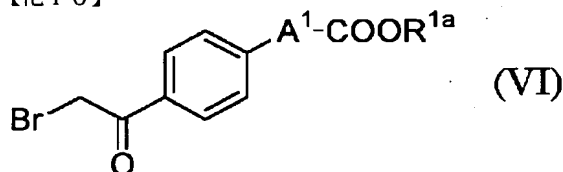
【化9】



【0029】で表される酸臭化物を用いてフリーデルクラフツ反応を行い、一般式

【0030】

【化10】

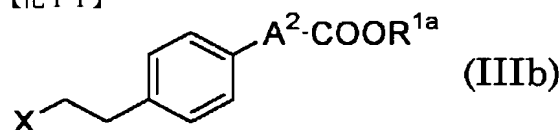


【0031】(式中のA<sup>1</sup>およびR<sup>1a</sup>は前記と同じ意味をもつ)で表される化合物を得た後、常法に従いアセチル基のカルボニル基を還元することにより製造することができる。

【0032】前記一般式(III)で表される化合物のうち、一般式

【0033】

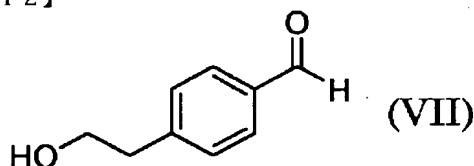
【化11】



【0034】[式中のA<sup>2</sup>は一般式-CH=CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- (式中のnは0~4の整数である)で表される基であり、R<sup>1a</sup>およびXは前記と同じ意味をもつ]で表される化合物は、式

【0035】

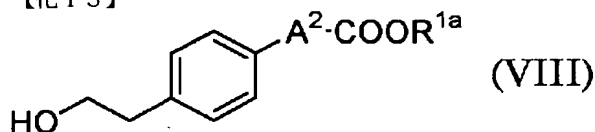
【化12】



【0036】で表されるベンズアルデヒド誘導体を用いて文献記載の方法(例えば、Journal of American Chemical Society, 107巻, 217~226ページ(1985年)、Tetrahedron Letters, 22巻, 4185~4188ページ(1981年))に従い、対応するWittig試薬を用いて反応を行った後、常法に従いカルボキシル基をエステル化することにより製造することができる、一般式

【0037】

【化13】

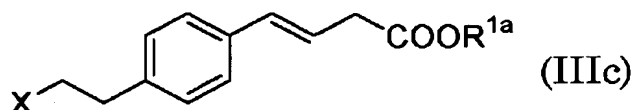


【0038】(式中のR<sup>1a</sup>およびA<sup>2</sup>は前記と同じ意味をもつ)で表される化合物の水酸基を常法に従い脱離基に変換することにより製造することができる。

【0039】前記一般式(III)で表される化合物のうち、一般式

【0040】

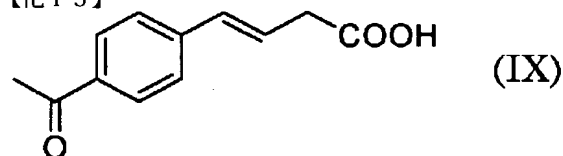
【化14】



【0041】(式中のR<sup>1a</sup>は前記と同じ意味をもつ)で表される化合物は、文献記載の方法(Tetrahedron Letters, 37巻, 42号, 7507~7510ページ(1996年))に従い、式

【0042】

【化15】

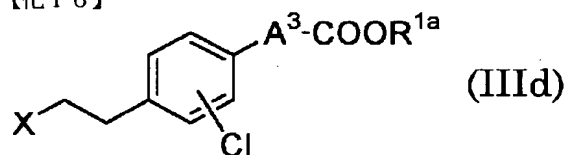


【0043】で表されるカルボン酸誘導体を製造した後、常法に従いアセチル基をハロゲン化した後、常法に従いアセチル基のカルボニルを還元することにより製造することもできる。

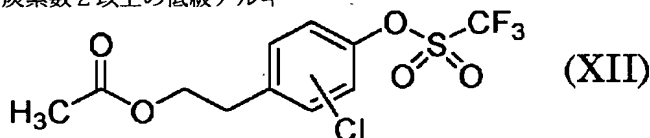
【0044】前記一般式(III)で表される化合物のうち、一般式

【0045】

【化16】



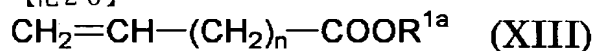
【0046】【式中のA<sup>3</sup>は炭素数2以上の低級アルキ



【0052】で表される化合物を得、一般式

【0053】

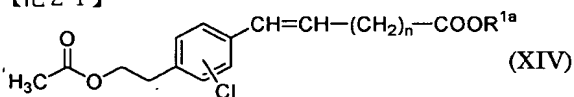
【化20】



【0054】(式中のR<sup>1a</sup>およびnは前記と同じ意味をもつ)で表されるエステル化合物を用いてヘック反応を行い、一般式

【0055】

【化21】

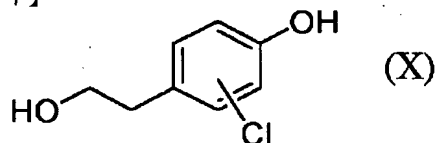


【0056】(式中のR<sup>1a</sup>およびnは前記と同じ意味をもつ)で表される化合物を製造した後、アセチル基を常法に従い加水分解し、所望によりビニル基を還元した後、水酸基を常法に従い脱離基に変換することにより製

レン基または一般式-CH=CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- (式中のnは0~4の整数である)で表される基であり、R<sup>1a</sup>およびXは前記と同じ意味をもつ)で表される化合物は、一般式

【0047】

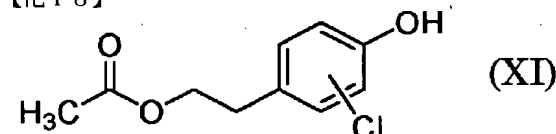
【化17】



【0048】で表されるアルコール化合物のアルコール性水酸基を常法に従いアセチル化し、一般式

【0049】

【化18】



【0050】で表される化合物を得た後、ジクロロメタン等の不活性溶媒中、トリエチルアミン等の塩基およびN, N-ジメチルアニリンの存在下にトリフルオロメタンスルホン酸無水物を反応させて、一般式

【0051】

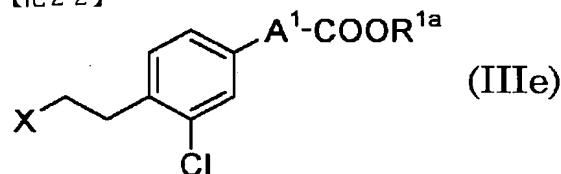
【化19】

造することができる。

【0057】前記一般式(III)で表される化合物のうち、一般式

【0058】

【化22】



【0059】(式中のR<sup>1a</sup>、A<sup>1</sup>およびXは前記と同じ意味をもつ)で表される化合物は、前記一般式(VIII)で表される化合物のビニル基を常法に従い還元し、tert-ブチルハイポクロライト等のハロゲン化試薬を用いて反応を行った後、常法に従い、水酸基を脱離基に変換することにより製造することができる。

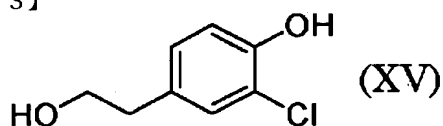
【0060】前記製造方法において、出発原料として用

いられる前記一般式 (X) で表される二種類の位置異性体は、4-ヒドロキシフェニルエチルアルコールのフェノール性水酸基をメトキシメチル基、tert-ブチル基等で保護した後、tert-ブチルハイポクロライトを用いて芳香環に塩素原子を導入した後、得られた混合物をカラムクロマトグラフィーにより精製し、常法に従い保護基を除去することによりそれぞれ製造することができる。

【0061】また、前記製造方法において出発原料として用いられる前記一般式 (X) で表される化合物のうち、式

【0062】

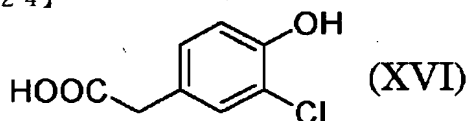
【化23】



【0063】で表される化合物は、式

【0064】

【化24】



【0065】で表される化合物を常法に従い還元することにより製造することができる。

【0066】前記製造方法において出発原料として用いられる前記一般式 (IV)、(XIII)、前記式 (V)、(VII) および (IX) で表される化合物は市販品として入手するか、文献記載の方法またはそれと類似の方法等により製造することができる (例えば、Journal of Medicinal Chemistry, 38 巻, 1608~1628 ページ (1995 年)、WO 94/27973 号公開公報)。

【0067】前記製造方法において脱離基とは、p-トルエンスルホニルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基、塩素原子、臭素原子、よう素原子等の N-アルキル化反応において一般的に用いられる脱離基をいう。

【0068】本発明の前記一般式 (I) で表される化合物において式中の A が不飽和結合を有する基である化合物には cis 体および trans 体の 2 種類の幾何異性体が存在するが、本発明においてはそのいずれの幾何異性体も使用できる。

【0069】本発明の前記一般式 (I) で表される 2-アミノプロパノール誘導体は、常法に従いその薬理学的に許容される塩とすることができる。このような塩としては塩酸、臭化水素酸、よう化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸との酸付加塩、ギ酸、酢酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、プロピオン酸、クエン酸、酒石酸、フマル酸、酪

酸、シュウ酸、マロン酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、炭酸、グルタミン酸、アスパラギン酸等の有機酸との酸付加塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩等の無機塩基との塩、トリエチルアミン、ピペリジン、モルホリン、ピリジン、リジン等の有機塩基との塩を挙げることができる。

【0070】前記製造方法により得られる本発明の化合物およびそれらの塩は、慣用の分離手段である分別再結晶法、クロマトグラフィーを用いた精製方法、溶媒抽出法等により単離精製することができる。

【0071】本発明の化合物には水やエタノール等の医薬品として許容される溶媒との溶媒和物も含まれる。

【0072】本発明の前記一般式 (I) で表される化合物の  $\beta_3$ -アドレナリン受容体刺激作用は以下のようにして検討した。

【0073】即ち、フェレットの膀胱を摘出して標本を作製し、Magnus 法に準じて試験を行い、被験化合物未添加時の張力を 100%、フォルスコリン  $10^{-5}$  M 添加後の張力を最大弛緩時張力 0% として、被験化合物を累積的に添加し、張力を 50% 減少させるときの被験化合物濃度を  $EC_{50}$  値として  $\beta_3$ -アドレナリン受容体刺激作用の指標とした (日本泌尿器科学会雑誌, 89 巻, 2 号, 272 ページ (1998 年))。

【0074】例えば、3-[4-[2-[[[(1S, 2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ]エチル]フェニル]プロピオン酸の  $\beta_3$ -アドレナリン受容体刺激作用は、 $1.7 \times 10^{-8}$  M ( $EC_{50}$  値) であった。

【0075】このように、本発明の前記一般式 (I) で表される化合物は強力な  $\beta_3$ -アドレナリン受容体刺激作用を有する優れた  $\beta_3$ -アドレナリン受容体刺激薬である。

【0076】本発明の前記一般式 (I) で表される化合物の  $\beta_1$  および  $\beta_2$ -アドレナリン受容体刺激作用については以下のようにして検討した。

【0077】即ち、ラットの心房を摘出して標本を作製し、Magnus 法に準じて試験を行い、イソプロテレノール  $10^{-8}$  M 添加後の心拍数増加を 100% として、被験化合物を累積的に添加し、心拍数を 50% 増加させるときの被験化合物濃度を  $EC_{50}$  値として  $\beta_1$ -アドレナリン受容体刺激作用の指標とした。

【0078】また、妊娠ラットの子宮を摘出して標本を作製し、Magnus 法に準じて試験を行い、被験化合物添加前 5 分間の子宮収縮高の和を 100% として、被験化合物を累積的に添加し、添加後 5 分間の子宮収縮高の和が添加前の 50% に減少したときの被験化合物濃度を  $EC_{50}$  値として  $\beta_2$ -アドレナリン受容体刺激作用の指標とした。

【0079】例えば、3-[4-[2-[[[(1S, 2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ]エチル]フェニル]プロピオン酸の  $\beta_3$ -アドレナリン受容体刺激作用は、 $1.7 \times 10^{-8}$  M ( $EC_{50}$  値) であった。



ル) -1-メチルエチル] アミノ] エチル] フェニル] プロピオン酸の $\beta_1$ および $\beta_2$ -アドレナリン受容体刺激作用はそれぞれ $4.9 \times 10^{-5}$  M (EC<sub>50</sub> 値) および $3.9 \times 10^{-7}$  M (EC<sub>50</sub> 値) である。

【0080】このように本発明の前記一般式(I) で表される化合物のうち多くの化合物は、 $\beta_3$ -アドレナリン受容体刺激作用に比し、 $\beta_1$ および $\beta_2$ -アドレナリン受容体刺激作用が減弱されており、選択的な $\beta_3$ -アドレナリン受容体刺激薬として非常に好適である。具体的には、本発明の前記一般式(I) で表される化合物において、好適な化合物としては3-[4-[2-[[(1R\*, 2S\*)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル] アミノ] エチル] フェニル] プロピオン酸、trans-3-[4-[2-[[(1R\*, 2S\*)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル] アミノ] エチル] フェニル] アクリル酸、3-[4-[2-[[(1S, 2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル] アミノ] エチル] フェニル] プロピオン酸、3-[2-クロロ-4-[2-[[(1S, 2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル] アミノ] エチル] フェニル] プロピオン酸、trans-3-[2-クロロ-4-[2-[[(1S, 2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル] アミノ] エチル] フェニル] アクリル酸およびそれらの薬理学的に許容される塩を挙げることができ、特に好適な化合物としては3-[4-[2-[[(1S, 2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル] アミノ] エチル] フェニル] プロピオン酸、3-[2-クロロ-4-[2-[[(1S, 2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル] アミノ] エチル] フェニル] プロピオン酸、trans-3-[2-クロロ-4-[2-[[(1S, 2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル] アミノ] エチル] フェニル] アクリル酸およびそれらの薬理学的に許容される塩を挙げることができる。

【0081】本発明の前記一般式(I) で表される2-アミノプロパノール誘導体およびその薬理学的に許容される塩は、優れた $\beta_3$ -アドレナリン受容体刺激作用を有しており、肥満症、高血糖症、腸管運動亢進に起因する疾患、頻尿、尿失禁、うつ病、胆石または胆道運動亢進に起因する疾患の予防または治療薬等の医薬品として非常に有用な化合物である。

【0082】さらに、本発明の前記一般式(I) で表される化合物は安全性が非常に高い化合物であり、例えば、ラットを用いた急性毒性試験において、3-[4-[2-[[(1S, 2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-

-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル] アミノ] エチル] フェニル] プロピオン酸は投与量400mg/kgにおいても死亡例は観察されなかった。

【0083】本発明の前記一般式(I) で表される2-アミノプロパノール誘導体およびそれらの薬理学的に許容される塩を実際の治療に用いる場合、例えば、散剤、顆粒剤、細粒剤、錠剤、カプセル剤、注射剤、液剤、軟膏剤、坐剤等として経口的または非経口的に投与される。これらの医薬品製剤は一般的に用いられる製剤用の担体、賦形剤を用いて、通常行われる製剤学的方法により調製することができる。

【0084】その投与量は対象となる患者の年齢、性別、体重、症状の度合いにより適宜決定されるが、経口投与の場合、概ね成人1日あたり1~1000mg、非経口投与の場合、概ね成人1日あたり0.01~100mgの範囲内で1回または数回に分けて投与される。

#### 【0085】

【実施例】本発明の内容を以下の参考例、実施例、試験例で更に詳細に説明するが、本発明はその内容に限定されるものではない。

#### 【0086】参考例1

4-[4-(2-プロモエチル) フェニル] 酪酸エチル塩化アルミニウム(1.7g)の塩化メチレン(12ml)懸濁液に、氷冷攪拌下、プロモアセチルプロミド(1.1ml)および4-フェニル酪酸エチル(2.3g)を加え、室温下に18時間攪拌した。反応混合物を氷水中に注ぎ、酢酸エチルにて抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲル中圧液体カラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/ジエチルエーテル=3/1)で精製後、得られた4-[4-(2-プロモアセチル) フェニル] 酪酸エチルをトリフルオロ酢酸(20ml)に溶かし、室温攪拌下にトリエチルシラン(1.4ml)を加えた。50℃にて30分間攪拌し、反応混合物を減圧下に濃縮後、残留物をシリカゲル中圧液体カラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/塩化メチレン=1/1)で精製し、4-[4-(2-プロモエチル) フェニル] 酪酸エチル(1.2g)を得た。

【0087】<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 1.25 (3H, t, J=7.1Hz), 1.94 (2H, quint, J=7.5Hz), 2.31 (2H, t, J=7.5Hz), 2.63 (2H, t, J=7.5Hz), 3.13 (2H, t, J=7.7Hz), 3.55 (2H, t, J=7.7Hz), 4.12 (2H, q, J=7.1Hz), 7.13 (4H, s)

#### 【0088】参考例2

5-[4-(2-プロモエチル) フェニル] 吉草酸エチル  
4-フェニル酪酸エチルの代わりに5-フェニル吉草酸エチルを用いて、参考例1と同様の方法により5-[4-(2-プロモエチル) フェニル] 吉草酸エチルを得た。

【0089】<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 1.25 (3H, t, J=

7.1Hz), 1.60-1.75 (4H, m), 2.25-2.35 (2H, m), 2.55-2.65 (2H, m), 3.13 (2H, t, J=7.7Hz), 3.55 (2H, t, J=7.7Hz), 4.12 (2H, q, J=7.1Hz), 7.12 (4H, s)

#### 【0090】参考例3

trans-3-[4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]アクリル酸メチル

trans-3-[4-[2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]フェニル]アクリル酸メチル (1.0g) のテトラヒドロフラン (10ml) 溶液に、室温攪拌下、1モル濃度フッ化テトラ-n-ブチルアンモニウム-テトラヒドロフラン溶液 (3.5ml) を加え、1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、ジエチルエーテルにて抽出し、水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去後、残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジエチルエーテル) で精製し、trans-3-[4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]アクリル酸メチル (393mg) を得た。

【0091】<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.45 (1H, br), 2.89 (2H, t, J=6.5Hz), 3.80 (3H, s), 3.88 (2H, t, J=6.5Hz), 6.41 (1H, d, J=16.0Hz), 7.26 (2H, d, J=8.1Hz), 7.48 (2H, d, J=8.1Hz), 7.68 (1H, d, J=16.0Hz)

#### 【0092】参考例4

trans-3-[4-[2-(p-トルエンシルホニルオキシ)エチル]フェニル]アクリル酸メチル

trans-3-[4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]アクリル酸メチル (393mg) の塩化メチレン (5ml) 溶液に、室温攪拌下、トリエチルアミン (320 μl) と塩化p-トルエンシルホニル (400mg) を加え、12時間攪拌した。反応混合物に水を加え、塩化メチレンにて抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去後、残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/塩化メチレン/酢酸エチル=4/2/1) で精製し、trans-3-[4-[2-(p-トルエンシルホニルオキシ)エチル]フェニル]アクリル酸メチル (607mg) を得た。

【0093】<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2.42 (3H, s), 2.97 (2H, t, J=6.8Hz), 3.81 (3H, s), 4.22 (2H, t, J=6.8Hz), 6.41 (1H, d, J=16.0Hz), 7.13 (2H, d, J=8.1Hz), 7.26 (2H, d, J=8.5Hz), 7.40 (2H, d, J=8.1Hz), 7.60-7.70 (3H, m)

#### 【0094】参考例5

4-[2-(p-トルエンシルホニルオキシ)エチル]安息香酸エチル

trans-3-[4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]アクリル酸メチルの代わりに4-(2-ヒドロキシエチル)安息香酸エチルを用いて、参考例4と同様の方法により4-[2-(p-トルエンシルホニルオキシ)エチル]安息香酸エチルを得た。

【0095】<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.40 (3H, t, J=7.1Hz), 2.42 (3H, s), 3.00 (2H, t, J=6.7Hz), 4.24 (2H, t, J=6.7Hz), 4.38 (2H, q, J=7.1Hz), 7.16 (2H, d, J=8.4Hz), 7.26 (2H, d, J=8.4Hz), 7.66 (2H, t, J=8.4Hz), 7.91 (2H, t, J=8.4Hz)

#### 【0096】参考例6

trans-3-[4-(2-アセトキシエチル)-2-クロロフェニル]アクリル酸メチル

2-(3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)酢酸 (2.0g) のテトラヒドロフラン (20ml) 溶液に、氷冷攪拌下、1モル濃度ボラン-テトラヒドロフラン錯体テトラヒドロフラン溶液 (21.4ml) を加えた。室温下に1時間攪拌後、反応混合物に酢酸 (2.5ml) を加え、減圧下に溶媒を留去した。残留物に水を加え、酢酸エチルにて抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去後、残留物 (1.02g) の塩化メチレン (30ml) 溶液に、氷冷攪拌下、トリエチルアミン (3.3 ml)、4-ジメチルアミノピリジン (578mg) および塩化アセチル (1.0ml) を加え、5分間攪拌した。反応混合物にジエチルエーテル (200ml) を加え、不溶物をろ去後、ろ液を減圧下に濃縮した。残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=7/1) で精製し、酢酸 2-(3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)エチル (223mg) を得た。

【0097】<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2.04 (3H, s), 2.84 (2H, t, J=7.0Hz), 4.23 (2H, t, J=7.0Hz), 5.44 (1H, s), 6.95 (1H, d, J=8.3Hz), 7.02 (1H, dd, J=8.3, 2.0Hz), 7.17 (1H, d, J=2.0Hz)

【0098】酢酸 2-(3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)エチル (676mg) の塩化メチレン (15ml) 溶液に、氷冷攪拌下、トリエチルアミン (880 μl)、N,N-ジメチルアニリン (154mg) およびトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (635 μl) を加え、1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルにて抽出し、水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去後、残留物をアミノプロピル化シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=1/1) で精製し、酢酸 2-(3-クロロ-4-トリフルオロメタンスルフォニルオキシフェニル)エチル (990mg) を得た。

【0099】<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2.04 (3H, s), 2.95 (2H, t, J=6.8Hz), 4.28 (2H, t, J=6.8Hz), 7.19 (1H, dd, J=8.5, 2.1Hz), 7.29 (1H, d, J=8.5Hz), 7.39 (1H, d, J=2.1Hz)

【0100】酢酸 2-(3-クロロ-4-トリフルオロメタンスルフォニルオキシフェニル)エチル (603mg)、アクリル酸メチル (235 μl)、トリフェニルホスフィン (55mg)、酢酸パラジウム (23mg) およびテトラメチルエチレンジアミン (394 μl) の混合物を封管中、

110℃で11時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去後、残留物をアミノプロピル化シリカゲル中圧液体カラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル=6/1）で精製し、trans-3-[4-(2-アセトキシエチル)-2-クロロフェニル]アクリル酸メチル (185mg) を得た。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2.04 (3H, s), 2.93 (2H, t, J=6.8Hz), 3.82 (3H, s), 4.28 (2H, t, J=6.8Hz), 6.42 (1H, d, J=16.0Hz), 7.13 (1H, dd, J=8.0, 1.4Hz), 7.29 (1H, d, J=1.4Hz), 7.56 (1H, d, J=8.1Hz), 8.06 (1H, d, J=16.0Hz)

#### 【0101】参考例7

3-[2-クロロ-4-[2-(p-トルエンシルホニルオキシ)エチル]フェニル]プロピオン酸メチル trans-3-[4-(2-アセトキシエチル)-2-クロロフェニル]アクリル酸メチル (64mg) のメタノール (3ml) 溶液に、室温攪拌下、触媒量の濃硫酸を加え、加熱還流下に2時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、残留物に水を加え、酢酸エチルにて抽出し、水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去後、残留物、10%パラジウム炭素 (50mg) およびメタノール (250μl) のクロロベンゼン (2ml) 懸濁液を、室温、水素雰囲気下に2時間攪拌した。触媒をろ去し、ろ液を減圧下に濃縮後、残留物の塩化メチレン (1.1ml) 溶液に、室温攪拌下、トリエチルアミン (62μl) と塩化p-トルエンシルホニル (47mg) を加え、室温下に16時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮後、残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル=8/1）で精製し、3-[2-クロロ-4-[2-(p-トルエンシルホニルオキシ)エチル]フェニル]プロピオン酸メチル (73mg) を得た。

【0102】<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2.44 (3H, s), 2.62 (2H, t, J=7.8Hz), 2.89 (2H, t, J=6.8Hz), 3.02 (2H, t, J=7.8Hz), 3.68 (3H, s), 4.19 (2H, t, J=6.8Hz), 6.95 (1H, dd, J=7.8, 1.8Hz), 7.05 (1H, d, J=1.8Hz), 7.13 (1H, d, J=7.8Hz), 7.29 (2H, d, J=8.5Hz), 7.68 (2H, d, J=8.5Hz)

#### 【0103】参考例8

trans-3-[2-クロロ-4-[2-(p-トルエンシルホニルオキシ)エチル]フェニル]アクリル酸エチル 10%パラジウム炭素を用いた還元反応を除き、参考例7と同様にして、trans-3-[2-クロロ-4-[2-(p-トルエンシルホニルオキシ)エチル]フェニル]アクリル酸エチルを得た。

【0104】<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2.43 (3H, s), 2.93 (2H, t, J=6.5Hz), 3.83 (3H, s), 4.23 (2H, t, J=6.5Hz), 6.41 (1H, d, J=16.0Hz), 7.00-7.10 (1H,

m), 7.11 (1H, d, J=1.7Hz), 7.20-7.30 (2H, m), 7.49 (1H, d, J=8.0Hz), 7.65 (2H, d, J=8.4Hz), 8.04 (1H, d, J=16.0Hz)

#### 【0105】実施例1

5-[4-[2-[[(1R\*, 2S\*)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ]エチル]フェニル]吉草酸エチル塩酸塩 (化合物1) および 5-[4-[2-[[(1R\*, 2S\*)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ]エチル]フェニル]吉草酸 (化合物2)

(1R\*, 2S\*)-2-アミノ-1-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン-1-オール (640 mg) と 5-[4-(2-ブロモエチル)フェニル]吉草酸エチル (600mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (2ml) 溶液を、80℃で3時間攪拌した。冷後、反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に注ぎ、酢酸エチルにて抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去後、残留物をアミノプロピル化シリカゲル中圧液体カラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：クロロホルム／エタノール=20/1）で精製し、5-[4-[2-[[(1R\*, 2S\*)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ]エチル]フェニル]吉草酸エチル (610 mg) を得た。5-[4-[2-[[(1R\*, 2S\*)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ]エチル]フェニル]吉草酸エチル (100mg) の酢酸エチル (3ml) 溶液に、室温攪拌下、4規定塩酸-酢酸エチル溶液 (1ml) を加えた後、減圧下に溶媒を留去した。残留物をジエチルエーテルに懸濁させた後、不溶物をろ取り、5-[4-[2-[[(1R\*, 2S\*)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ]エチル]フェニル]吉草酸エチル塩酸塩 (化合物1) (85mg) を得た。

【0106】<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 0.96 (3H, d, J=6.7Hz), 1.16 (3H, t, J=7.1Hz), 1.45-1.65 (4H, m), 2.25-2.35 (2H, m), 2.50-2.60 (2H, m), 2.90-3.05 (2H, m), 3.10-3.40 (3H, m), 4.04 (2H, d, J=7.1Hz), 5.04 (1H, br s), 5.95 (1H, br s), 6.76 (2H, dd, J=8.5, 1.2Hz), 7.10-7.25 (6H, m), 8.65-8.90 (2H, br), 9.39 (1H, s)

【0107】5-[4-[2-[[(1R\*, 2S\*)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ]エチル]フェニル]吉草酸エチル (100mg) を1規定水酸化ナトリウム水溶液 (1ml) に溶かし、室温下に2時間攪拌した。反応混合物に1規定塩酸 (1ml) を加えた後、析出物をろ取り、5-[4-[2-[[(1R\*, 2S\*)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ]エチル]フェニル]吉草酸 (化合物2) (68mg)

を得た。

【0108】<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 0.82 (3H, d, J=6.4Hz), 1.45-1.60 (4H, m), 2.20 (2H, t, J=7.0Hz), 2.45-2.85 (7H, m), 4.43 (1H, d, J=4.3Hz), 6.60-6.70 (2H, m), 7.00-7.10 (6H, m)

#### 【0109】実施例2

3-[4-[2-[[ (1R\*, 2S\*) -2-ヒドロキシ-1-メチル-2-(4-オキシドフェニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] プロピオン酸二ナトリウム塩 (化合物3)

(1R\*, 2S\*) -2-アミノ-1-(4-ヒドロキシフェニル) プロパン-1-オール (1.23g) と 3-[4-(2-プロモエチル) フェニル] プロピオン酸メチル (1.00g) の N,N-ジメチルホルムアミド (20ml) 溶液を、95℃で3時間撹拌した。冷後、反応混合物に水を加え、酢酸エチルにて抽出し、水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去後、残留物をアミノプロピル化シリカゲル中圧液体カラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: クロロホルム/メタノール=20/1) で精製し、3-[4-[2-[[ (1R\*, 2S\*) -2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル) -1-メチルエチル] アミノ] エチル] フェニル] プロピオン酸メチル (904mg) を得た。3-[4-[2-[[ (1R\*, 2S\*) -2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル) -1-メチルエチル] アミノ] エチル] フェニル] プロピオン酸メチル (1.01g) のメタノール (14ml) 溶液に、室温撹拌下、2規定水酸化ナトリウム水溶液 (2.8ml) を加え、3時間撹拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、3-[4-[2-[[ (1R\*, 2S\*) -2-ヒドロキシ-1-メチル-2-(4-オキシドフェニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] プロピオン酸二ナトリウム塩 (化合物3) (1.10g) を得た。

【0110】<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm: 1.11 (3H, d, J=6.3Hz), 2.35-2.45 (2H, m), 2.55-2.95 (7H, m), 4.29 (1H, d, J=6.8Hz), 6.64 (2H, d, J=8.5Hz), 6.95-7.05 (4H, m), 7.11 (2H, d, J=8.1Hz)

#### 【0111】実施例3

対応するアルキル化剤を用い、また必要に応じ (1R\*, 2S\*) -2-アミノ-1-(4-ヒドロキシフェニル) プロパン-1-オールの代わりに (1R, 2S) -2-アミノ-1-(4-ヒドロキシフェニル) プロパン-1-オールを用いて、実施例1または実施例2と同様の方法により以下の化合物を得た。4-[2-[[ (1R\*, 2S\*) -2-ヒドロキシ-1-メチル-2-(4-オキシドフェニル) エチル] アミノ] エチル] 安息香酸二ナトリウム塩 (化合物4)

【0112】<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm: 1.19 (3H, d, J=7.0Hz), 2.65-2.95 (5H, m), 4.34 (1H, d, J=6.5Hz), 6.64 (2H, d, J=8.5Hz), 7.01 (2H, d, J=8.5Hz), 7.13 (2H, d, J=8.1Hz), 7.84 (2H, d, J=8.1Hz)

【0113】trans-3-[4-[2-[[ (1R\*, 2S\*) -2-ヒドロキシ-1-メチル-2-(4-オキシドフェニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] アクリル酸二ナトリウム塩 (化合物5)

【0114】<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm: 1.02 (3H, d, J=6.3Hz), 2.45-2.85 (5H, m), 4.21 (1H, d, J=6.7Hz), 6.37 (1H, d, J=16.0Hz), 6.45-6.60 (2H, m), 6.90 (2H, d, J=8.5Hz), 7.02 (2H, d, J=8.1Hz), 7.26 (1H, d, J=16.0Hz), 7.31 (2H, d, J=8.1Hz)

【0115】4-[4-[2-[[ (1R\*, 2S\*) -2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル) -1-メチルエチル] アミノ] エチル] フェニル] 酪酸 (化合物6)

【0116】<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 0.83 (3H, d, J=6.4Hz), 1.76 (2H, quint, J=7.4Hz), 2.17 (2H, t, J=7.4Hz), 2.45-2.85 (7H, m), 4.42 (1H, d, J=4.3Hz), 6.67 (2H, d, J=8.5Hz), 7.00-7.10 (6H, m)

【0117】3-[4-[2-[[ (1S, 2R) -2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル) -1-メチルエチル] アミノ] エチル] フェニル] プロピオン酸 (化合物7)

【0118】<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O + DMSO-d<sub>6</sub>; 基準物質DOH = 4.80ppm) δ ppm: 1.66 (3H, d, J=6.7Hz), 3.01 (2H, t, J=7.7Hz), 3.46 (2H, t, J=7.7Hz), 3.54 (2H, t, J=7.6Hz), 3.70-3.95 (3H, m), 5.53 (1H, d, J=3.0Hz), 7.46 (2H, d, J=8.5Hz), 7.80-7.90 (6H, m)

比旋光度: [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -7.9° (c = 1.01, 酢酸)

【0119】3-[2-クロロ-4-[2-[[ (1S, 2R) -2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル) -1-メチルエチル] アミノ] エチル] フェニル] プロピオン酸 (化合物8)

【0120】<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 0.84 (3H, d, J=6.5Hz), 2.40-3.00 (9H, m), 4.56 (1H, d, J=3.5Hz), 6.68 (2H, d, J=8.6Hz), 7.00-7.15 (3H, m), 7.20-7.30 (2H, m)

【0121】trans-3-[2-クロロ-4-[2-[[ (1S, 2R) -2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル) -1-メチルエチル] アミノ] エチル] フェニル] アクリル酸 (化合物9)

【0122】<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 0.85 (3H, d, J=6.4Hz), 2.70-3.05 (5H, m), 4.61 (1H, d, J=3.7Hz), 6.51 (1H, d, J=15.9Hz), 6.69 (2H, d, J=8.5Hz), 7.09 (2H, d, J=8.5Hz), 7.20 (1H, d, J=8.1Hz), 7.38 (1H, s), 7.72 (1H, d, J=15.9Hz), 7.76 (1H, d, J=8.1Hz)

#### 【0123】試験例1

β<sub>3</sub>-アドレナリン受容体刺激作用測定試験  
雄性フェレット (体重1100-1400g) の膀胱を摘出し、長さ約10mm、幅約2mmの膀胱平滑筋標本を作製し、Magnus法に準じて実験を行った。標本は37℃で95%の酸素と5

%の炭酸ガスを含む混合ガスを通気したKrebs-Henseleit液中に懸垂し、1gの負荷をかけた。膀胱静止時張力は張力トランスデューサーを介して等尺性に導出し、レクチグラム上に記録した。薬物は約5分毎に累積的にMagnus管内に添加した。薬効評価は、薬物処置前の膀胱平滑筋の張力を100%、フォルスコリン $10^{-5}$  M処置後の最大弛緩時張力を0%とし、50%弛緩させるときの薬物濃度を $EC_{50}$  値として評価した。その結果は以下の表1に示すとおりである。

## 【0124】

【表1】

化合物番号	$EC_{50}$ 値(M)
1	$3.6 \times 10^{-7}$
2	$1.4 \times 10^{-7}$
3	$3.2 \times 10^{-8}$
4	$7.8 \times 10^{-7}$
5	$7.4 \times 10^{-8}$
6	$5.8 \times 10^{-9}$
7	$1.7 \times 10^{-8}$
8	$3.8 \times 10^{-7}$
9	$9.4 \times 10^{-9}$

## 【0125】試験例2

 $\beta_1$ -アドレナリン受容体刺激作用測定試験

SD系雄性ラット(体重250-400g)の心房を摘出し、Magnus法に準じて実験を行った。標本は37℃で95%の酸素と5%の炭酸ガスを含む混合ガスを通気したKrebs-Henseleit液中に懸垂し、0.5gの負荷をかけた。心収縮力は張力トランスデューサーを介して等尺性に導出し、瞬時心拍計を介してレクチグラム上に記録した。薬物は累積的にMagnus管内に添加した。薬効評価は、イソプロテレノール $10^{-8}$  M添加時での毎分の心拍数増加を100%として、毎分の心拍数を50%増加させるときの薬物濃度を $EC_{50}$  値として評価した。その結果は以下の表2に示すとおりである。

## 【0126】

【表2】

化合物番号	$EC_{50}$ 値(M)
1	$> 10^{-4}$
2	$5.6 \times 10^{-5}$
3	$> 10^{-4}$
4	$> 10^{-4}$
5	$7.7 \times 10^{-5}$
6	$9.1 \times 10^{-5}$
7	$4.9 \times 10^{-5}$
8	$7.8 \times 10^{-5}$
9	$2.3 \times 10^{-5}$

## 【0127】試験例3

 $\beta_2$ -アドレナリン受容体刺激作用測定試験

SD系妊娠ラット(妊娠21日目)の子宮を摘出し、胎盤付着部を避けて、縦走筋方向に幅約5mm、長さ約15mmの標本作製し、Magnus法に準じて実験を行った。標本は37℃で95%の酸素と5%の炭酸ガスを含む混合ガスを通気したLocke-Ringer液中に懸垂し、0.5gの負荷をかけた。子宮自動運動は張力トランスデューサーを介して等尺性に導出し、レクチグラム上に記録した。薬物は約5分毎に累積的にMagnus管内に添加した。薬効評価は、薬物の添加前5分間の子宮収縮高の和を100%として、各濃度での薬物添加後5分間の子宮収縮高の和と比較し、50%抑制する薬物濃度を $EC_{50}$  値として評価した。その結果は以下の表3に示すとおりである。

## 【0128】

【表3】

化合物番号	$EC_{50}$ 値(M)
1	$6.7 \times 10^{-7}$
2	$1.1 \times 10^{-5}$
3	$2.9 \times 10^{-5}$
4	$5.5 \times 10^{-5}$
5	$7.1 \times 10^{-5}$
6	$1.2 \times 10^{-5}$
7	$3.9 \times 10^{-7}$
8	$6.7 \times 10^{-5}$
9	$8.1 \times 10^{-7}$

## 【0129】試験例4

## 急性毒性試験

4週齢のICR系雄性マウスに、3-[4-[2-[[(1S, 2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ]エチル]フェニル]プロピオン酸400mg/kgを静脈内単回投与した。その後、経時的に24時間観察したところ、死亡例は観察されなかった。

フロントページの続き

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>

識別記号

F I

タームコード (参考)

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 3/10

13/00

13/00

43/00

1 1 1

43/00

1 1 1

(72) 発明者 赤羽 増夫

F ターム (参考) 4C206 AA01 AA02 AA03 FA14 MA01

長野県松本市里山辺1686-7

MA04 NA14 ZA12 ZA66 ZA70

ZA75 ZA81 ZC35

4H006 AA01 AA03 AB20 BJ50 BM10

BM30 BS10 BU32